

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATCH

Patent Number: JP6219940
Publication date: 1994-08-09
Inventor(s): OTA YOICHI; others: 04
Applicant(s):: SHISEIDO CO LTD
Requested Patent: ☐ JP6219940
Application JP19930045624 19930127
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/70 ; A61K31/165 ; A61K31/195 ; A61K31/215
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a stable diclofenac-containing patch for external use having improved elimination of medicine and percutaneous discharge.

CONSTITUTION: An O/W type emulsion-containing plater comprising sodium diclofenac, an oil component, a fatty acid, a hydrophilic surfactant and water is plastered to give a diclofenac-containing patch.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-219940

(43)公開日 平成6年(1994)8月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 6 3	9165-4C		
	3 4 1	9165-4C		
31/165		9283-4C		
31/195	A B E	9283-4C		
31/215	A A H	9283-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平5-45624
(22)出願日 平成5年(1993)1月27日

(71)出願人 000001959
株式会社資生堂
東京都中央区銀座7丁目5番5号
(72)発明者 太田 陽一
神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内
(72)発明者 西村 ゆかり
神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内
(72)発明者 五十嵐 保生
神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内
(74)代理人 弁理士 田中 幸重

最終頁に続く

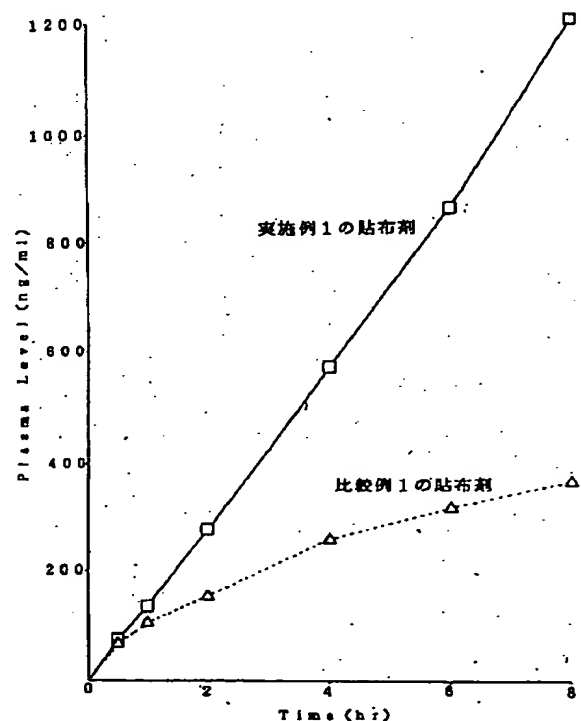
(54)【発明の名称】 貼付剤

(57)【要約】

【目的】 薬物放出性、経皮吸収性を改善し、安定なジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を提供する。

【構成】 ジクロフェナクナトリウム、油分、脂肪酸、親水性界面活性剤及び水よりなるO/W型エマルジョン含有膏体を展延したジクロフェナクナトリウム含有貼付剤。

【効果】 薬物放出性、経皮吸収性が優れ、製剤的に安定なジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤が得られた。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 (i) ジクロフェナクナトリウム、(ii) ポリカルボン酸ポリアルキルエステル、中鎖脂肪酸トリグリセリドまたはクロタミトンの中から選ばれた少なくとも一種の油分、(iii) 常温で液状の脂肪酸、(iv) 親水性界面活性剤、(v) 水を含有してなるジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを貼付剤の膏体中に分散してなることを特徴とするジクロフェナクナトリウム含有貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は薬物放出性、及び経皮吸収性に優れ、かつ製剤的に安定したジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ジクロフェナクナトリウムは、正式にはモノナトリウム2-(2, 6-ジクロルアニリノ)フェニルアセテート〔分子量 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$: 318.13〕と呼ばれる化合物で、優れた抗炎症作用及び鎮痛作用を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤であり、腰痛症、変形性関節痛、慢性関節リウマチ症、神経痛等の各種炎症疾患に広く使用されている。しかし、ジクロフェナクナトリウムを経口投与した場合は、胃腸障害を始めとして種々の副作用を示すという問題点がある。かかる副作用を低減下するために腸溶剤や坐剤の投与も試みられているが、例えば、消化性潰瘍や重篤な肝障害、腎障害を持つ患者にはその使用に制限が行われているのが実情である。

【0003】 近年、上記欠点を解決するために、ジクロフェナクナトリウムを有効成分とした軟膏剤や貼付剤が種々開発されており、これらは炎症部位に直接塗布しあるいは貼付して経皮吸収させることによって、局所効果があり、そして胃腸障害などの副作用の発現を抑制することを目的としている。そして、ジクロフェナクナトリウムを貼付剤で投与する場合には、ジクロフェナクナトリウムの結晶析出を防止するために、特開昭61-60608にみられるようにジクロフェナクナトリウムを水と炭素数3または4のアルキレングリコールの一種または二種以上の保湿溶解剤とゼラチン、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンのいずれか一種または二種以上よりなる基剤に添加してなる貼付剤や特開昭63-91318にみられるようにジクロフェナクナトリウムを1, 3-ブチレングリコール含有の基剤に添加してなる貼付剤が開発されてきた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 ところが、本発明者らが、従来の方法でジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を調製したところ、ジクロフェナクナトリウムが貼付剤の膏体中に溶解して配合されているために、薬物が、経皮吸収される部位である皮膚の角質層に対する親和性よ

りも、膏体中の水溶性高分子との親和性が高く、係る貼付剤からの薬物の放出性及び経皮吸収性が不十分であるという欠点が判明した。

【0005】 そのため、本発明者らは、貼付剤からのジクロフェナクナトリウムの放出性および経皮吸収性に優れた貼付剤を開発すべく、鋭意研究を重ねた結果、ある特定の条件下でジクロフェナクナトリウムを乳化して、この乳化物を膏体中に分散することにより薬物の放出性および経皮吸収性に優れているばかりか、結晶析出することもなく製剤的に安定なジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明に従えば、(i) ジクロフェナクナトリウム、(ii) ポリカルボン酸ポリアルキルエステル、中鎖脂肪酸トリグリセリドまたはクロタミトンの中から選ばれた少なくとも一種の油分、(iii) 常温で液状の脂肪酸、(iv) 親水性界面活性剤、(v) 水を含有してなるジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを貼付剤の膏体中に分散して、支持体上に展延してなることを特徴とするジクロフェナクナトリウム含有貼付剤が提供される。

【0007】 本発明に係わるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤におけるジクロフェナクナトリウムの配合量は、膏体全体に対して、一般には0.02~5重量%、好ましくは0.05~4重量%、より好ましくは0.1~3重量%がよいとされる。ジクロフェナクナトリウムの含有量が少な過ぎると、薬理効果が劣るので好ましくなく、逆に多過ぎるとジクロフェナクナトリウムを溶解させるポリカルボン酸ポリアルキルエステル等の油分を多く使用するようになり、使用性が悪くなることがあるが、適用不可能という訳ではないので、多く配合することも可能である。そして、ジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンは膏体に均一に分布している剤型が一般的ではあるが、不均一に分布させて、特定部位により選択的に作用させるようにした剤型も可能である。

【0008】 本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合される油分のうちポリカルボン酸ポリアルキルエステルは全炭素数が10~25で、カルボキシ基を2以上有する脂肪族もしくは芳香族のポリカルボン酸と直鎖又は分岐したアルコールとのエステルである。例えば全炭素数が12~22のアジピン酸ジアルキルエステル、全炭素数が13~23のピメリン酸ジアルキルエステル、全炭素数が14~24のスペリン酸ジアルキルエステル、全炭素数が13~21のアゼライン酸ジアルキルエステル、全炭素数が14~22のセバシン酸ジアルキルエステル及び全炭素数が14~24のフタル酸ジアルキルエステル（但しアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、またジアルキルのアルキル基は同一で

も異なっている（よい）等が含まれる。これらの中でも特に好ましい代表例はフタル酸ジブチル、フタル酸ジイソブチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アゼライン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジブチル及びアジピン酸ジイソブチルなどであり、これらは単独又は任意の混合物として使用することができる。また、本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合される油分のうち中鎖脂肪酸トリグリセリドは好ましくは全炭素数が9～13であり、例えばパナセート800^R、パナセート810^R、パナセート875^Rが用いられ、これらは単独又は任意の混合物として使用することができる。

【0009】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合されるこれらのポリカルボン酸ポリアルキルエステルまたは中鎖脂肪酸トリグリセリドまたはクロタミトンの中から選ばれた少なくとも一種の油分は、膏体全体に対して、一般的に0.02～30重量%、好ましくは0.05～20重量%、より好ましくは0.1～15重量%の割合で配合される。前記した油分は、ジクロフェナクナトリウムの良溶媒であり、かかる油分の配合量はジクロフェナクナトリウム含有貼付剤調製時にジクロフェナクナトリウムを溶解させる量を配合することが必要で、この量が少な過ぎると、ジクロフェナクナトリウムが析出してしまふので好ましくなく、逆に多過ぎると使用性が悪くなるため好ましくない。

【0010】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合される常温で液状の脂肪酸には、例えば、n-ヘプタン酸、2-エチルヘプタン酸、ペラルゴン酸、カプリル酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの炭素数6～18の常温で液状を呈する脂肪酸が含まれ、これらは単独又は2種以上の混合物として使用される。特に好ましい脂肪酸としては、オレイン酸、リノレン酸、イソステアリン酸等があげられる。これらの脂肪酸は、膏体全体に対して、一般的に0.04～10重量%、好ましくは0.1～7.5重量%より好ましくは0.5～6重量%の割合で配合される。かかる脂肪酸は、ジクロフェナクナトリウムの油分に対する溶解補助剤であり、この量が少な過ぎると、ジクロフェナクナトリウムの油分に対する溶解性が悪くなり、逆に多過ぎると皮膚刺激性が大きくなるため好ましくない。

【0011】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合されるジクロフェナクナトリウム、油分、脂肪酸の混合比は特に限定されるものではないが、好ましくは、それらの混合比が、ジクロフェナクナトリウムに対して脂肪酸が重量比で1以上が好ましく、特に好ましいのは、1:1.5～1:4であり、脂肪酸に対して油分が重量比で1/2以上が好ましく、特に好ましいのは、1:1～1:5である。

【0012】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼

付剤に配合される親水性界面活性剤は、特に限定されないが、好ましくはHLBが12以上のものが好ましい。親水性界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、イオン性界面活性剤、両性界面活性剤のいずれでもよく、これらのものを単独又は任意の混合物として使用することができる。非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシアルキレン系、ポリグリセリン脂肪酸エステル、トウイーン系、シュガーエステル等が、またイオン性界面活性剤としては脂肪酸石鹸、アルキルスルホン酸塩、エーテルリン酸塩、塩基性アミノ酸の脂肪酸塩、トリエタノールアミン石鹸、アルキル四級アンモニウム塩が、両性界面活性剤としてはベタイン、アミノカルボン酸塩等が例示される。更に、サポニン、リン脂質、糖ペプチド、大豆蛋白質、卵黄蛋白質等の天然物由来の親水性界面活性剤などもあげられる。

【0013】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合される親水性界面活性剤は、膏体全体に対して、一般には0.02～5重量%、好ましくは0.05～4重量%、より好ましくは0.1～3重量%の割合で配合される。親水性界面活性剤の配合量が少な過ぎると、安定に乳化できず、逆に多過ぎるとべたつき等の使用性が悪くなったり、皮膚刺激性が大きくなるため好ましくない。

【0014】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に配合される水の配合量は、膏体全体に体じて、一般には15～90重量%、好ましくは30～70重量%の割合で配合される。

【0015】本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤には上記成分の他に、例えばオリブ油、大豆油、ナタネ油、ヤシ油、牛脂などのトリグリセリドやオレイルオレート、イソプロピルミリステートなどの合成エステル油や、流動パラフィン、スクワラン、シリコン油等の常温で液状の脂肪酸よりも極性の低い油分を配合すると、製造上からも安定性からも好ましい。

【0016】また、本発明のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤には上記成分の他に、例えばグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マンニット等の多価アルコールを配合すると、製造上からも安定性からも好ましい。

【0017】本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤中のジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを調製するにあたっては通常ホモミキサーでも容易に調製可能であるが、必要に応じ、ポリトロンホモジナイザー、超音波乳化機、マントンゴーリン、マイクロフルイダイザー等の乳化機を用いてもよい。また、調製されたジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンの乳化粒子径は、特に限定されないが、1を超えて10μm程度が良好であり、好ましくは1を超えて5μm、より好ましくは1を超えて3μm、これよ

り細かくすると乳化工程や時間が余分にかかるばかりでなく、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性が悪化する。またあまり大きな粒子径にすると安定性の上から好ましいことではない。

【0018】本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤は、かかるジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを貼付剤の膏体中に分散して、支持体上に展延して製造される。

【0019】本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の膏体は、特に限定されず、一般的に貼付剤の基剤として用いられるものであることができる。本発明の貼付剤の膏体に用いられる水溶性高分子として、例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸アンモニウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸モノエタノールアミン、ポリアクリル酸ジエタノールアミン、ポリアクリル酸トリエタノールアミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルアミロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸プロピレングリコール、カゼイン、カラギーナン、アラビアゴム、トラガントゴム、キサンタンゴム、カラヤゴム、ローカストビーングム、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、寒天、可溶性デンプン、マンナン、ペクチン、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、アクリル酸-スチレン共重合体、アクリル酸-メタクリル酸アミド共重合体、アクリル酸ブチル-メタクリル酸共重合体、スチレン-メタクリル酸共重合体等があげられ、これらは、任意の一種又は二種以上を適宜選択して用いることができる。

【0020】本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の膏体に用いられる架橋剤としての多価金属塩としては、例えば、水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、アルミン酸ナトリウム、アルミニウムグリシネート、クロルヒドロキシアルミニウム等のアルミニウム化合物、水酸化マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硝酸マグネシウ

ム等のマグネシウム化合物、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、硝酸カルシウム、塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム等のカルシウム化合物、カリミョウバン、ナトリウムミョウバン、アルミニウムミョウバン、鉄ミョウバン等のミョウバン類、アルミニウム、マグネシウムを含む制酸剤等があげられ、これらは、任意の一種又は二種以上を適宜選択して用いることができる。

【0021】本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤には、この他に例えば、保水性、保形性を保つためのカオリン、タルク、ベントナイト、酸化チタン、重炭酸カルシウム、無水ケイ酸、酸化亜鉛、シリカ、アルミナ等の粉体が用いられ、これらは単独で使用しても良いし、また二種以上を併用しても良い。

【0022】本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤には、必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、化粧品に用いられる各種成分、すなわち、防腐剤、酸化防止剤、pH調整剤、キレート剤、香料、色剤、水溶性薬剤、油溶性薬剤、吸収促進剤等が適宜用いられる。

【0023】また本発明におけるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の支持体としては、例えば、ネル、リント布のような織布、不織布および編布のいずれをも使用することができる。さらに、前記織布、不織布および編布を構成する繊維は、木綿のような天然繊維であっても、ポリオレフィン、ポリエステル、ナイロン等の合成繊維であってもよい。また、必要に応じ、薬物保持層の水分揮発を防止して該層を保護する目的で、その表面に適当な材質のライナーを添着してもよい。本発明により得られる貼付剤は-5~50℃の広い温度範囲において安定であり、厳寒期においてもこわばりを生じたり、薬物の結晶化がおきることなく、また盛夏時においても、くずれたり、たれたりすることがない。また乾燥した皮膚にも、湿った皮膚にもムラなく粘着して十分な薬効を発揮する。

【0024】次に、実施例に従って本発明を更に詳しく説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことは言うまでもない。なお、以下の例において「%」は特にことわらない限り「重量%」を示す。

【0025】実施例1

(処方)

(1) ジクロフェナクナトリウム	1%
(2) セバシン酸ジエチル	3.7
(3) クロタミトン	0.7
(4) エクストラオレイン90R	2
(5) スクワラン	2
(6) BHT	適量
(7) d-カンフル	0.07
(8) ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	0.4

(9) 濃グリセリン	0. 3
(10) ゼラチン	1
(11) ポリビニルピロリドンK-90	0. 5
(12) メチルパラベン	適量
(13) d-ソルビトール液	35
(14) 水酸化アルミニウム	0. 2
(15) 尿素	1. 0
(16) 亜硫酸ナトリウム	適量
(17) エデト酸ナトリウム	適量
(18) ハイビスワコー104R	0. 2
(19) ポリアクリル酸ナトリウム	0. 25
(20) カルボキシメチルセルロースナトリウム	3
(21) 精製水	残量

(製法) 成分(1)に成分(2)、成分(3)を加えて加熱溶解して成分(4)、成分(5)、成分(6)、成分(7)を加え、室温まで冷却して油相を調製した。次に、成分(9)に成分(8)、成分(21)の適量を加えて加熱溶解し、室温まで冷却して水相を調製した。次に、油相を水相に添加しながら、ホモミキサー処理を行ない、必要ならば成分(21)の適量を加えて、ジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを調製した。次に、成分(21)の適量に成分(10)、成分(11)、成分(12)、成分(13)、成分(14)、成分(15)、成分(16)、成分(17)を加

えて加熱溶解し、これを、成分(21)の残部に、成分(18)、成分(19)、成分(20)を加えて攪拌溶解した中に加えて、さらに、あらかじめ調製したジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを加えて均一になるまで十分に混合する。得られた膏体を不織布上に1000g/m²展延し、シリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナーを添着し、所望の大きさに裁断する。これにより、ジクロフェナクナトリウムを1mg/cm²含有するジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を得る。

【0026】実施例2

(処方)

(1) ジクロフェナクナトリウム	3%
(2) セバシン酸ジエチル	5. 5
(3) クロタミトン	1. 2
(4) イソステアリン酸	7. 5
(5) 流動パラフィン	4. 0
(6) BHT	適量
(7) l-メントール	0. 2
(8) ポリオキシエチレン(55モル)ステアリン酸	0. 5
(9) セチル硫酸ナトリウム	0. 1
(10) 濃グリセリン	4
(11) ゼラチン	1. 5
(12) メチルパラベン	適量
(13) d-ソルビトール液	30
(14) アルミニウムグルシネート	0. 2
(15) 尿素	1. 0
(16) 亜硫酸ナトリウム	適量
(17) ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
(18) ハイビスワコー105R	0. 3
(19) ポリアクリル酸ナトリウム	0. 35
(20) カルボキシメチルセルロースナトリウム	3. 5
(21) 精製水	残量

(製法) 成分(1)に成分(2)、成分(3)を加えて加熱溶解して成分(4)、成分(5)、成分(6)、成分(7)を加え、室温まで冷却して油相を調製した。次に、成分(10)に成分(8)、成分(9)、成分(2

1)の適量を加えて加熱溶解し、室温まで冷却して水相を調製した。次に、油相を水相に添加しながら、ホモミキサー処理を行ない、必要ならば成分(21)の適量を加えて、ジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマル

ションを調製した。次に、成分（２１）の適量に成分（１１）、成分（１２）、成分（１３）、成分（１４）、成分（１５）、成分（１６）、成分（１７）を加えて加熱溶解し、これを、成分（２１）の残部に、成分（１８）、成分（１９）、成分（２０）を加えて攪拌溶解した中に加えて、さらに、あらかじめ調製したジクロフェナクナトリウム含有Ｏ／Ｗ型エマルジョンを加えて

（処方）

（１）ジクロフェナクナトリウム	０．５％
（２）アジピン酸ジイソプロピル	２．５
（３）クロタミトン	０．５
（４）エクストラオレイン９０Ｒ	１．２
（５）流動パラフィン	１．５
（６）ＢＨＴ	適量
（７）ハッカ油	０．３
（８）デカグリセリンモノオレエート	０．７
（９）濃グリセリン	２
（１０）アルギン酸ナトリウム	１．０
（１１）メチルパラベン	適量
（１２）ｄ－ソルビトール液	４０
（１３）塩化アルミニウム	０．０５
（１４）オキシベンゾン	適量
（１５）ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
（１６）ハイビスワコー１０４Ｒ	０．１
（１７）ポリアクリル酸アンモニウム	０．２５
（１８）カルボキシメチルセルロース	１．８
（１９）精製水	残量

（製法）成分（１）に成分（２）、成分（３）を加えて加熱溶解して成分（４）、成分（５）、成分（６）、成分（７）を加え、室温まで冷却して油相を調製した。次に、成分（９）に成分（８）、成分（１９）の適量を加えて加熱溶解し、室温まで冷却して水相を調製した。次に、油相を水相に添加しながらホモミキサー処理を行ない、必要ならば成分１９の適量を加えて、ジクロフェナクナトリウム含有Ｏ／Ｗ型エマルジョンを調製した。次に、成分（１９）の適量に成分（１０）、成分（１１）、成分（１２）、成分（１３）、成分（１４）、成分（１５）、を加えて加熱

（処方）

（１）ジクロフェナクナトリウム	１．５％
（２）パナセート８７５Ｒ	４．５
（３）クロタミトン	１．５
（４）エクストラオレイン９０Ｒ	３
（５）スクワラン	２
（６）ＢＨＴ	適量
（７）ｄ－カンフル	０．０７
（８）ポリオキシエチレン（１００モル）硬化ヒマシ油	０．５
（９）プロピレングリコール	１．２
（１０）ゼラチン	１
（１１）ポリビニルアルコール	１

均一になるまで十分に混合する。得られた膏体を不織布上に１０００ｇ／ｍ^２展延し、シリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナーを添着し、所望の大きさに裁断する。これにより、ジクロフェナクナトリウムを３ｍｇ／ｃｍ^２含有するジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を得る。

【００２７】実施例３

溶解し、これを、成分（１９）の残部に、成分（１６）、成分（１７）、成分（１８）を加えて攪拌溶解した中に加えて、さらに、あらかじめ調製したジクロフェナクナトリウム含有Ｏ／Ｗ型エマルジョンを加えて均一になるまで十分に混合する。得られた膏体を不織布上に１０００ｇ／ｍ^２展延しシリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナーを添着し、所望の大きさに裁断する。これによりジクロフェナクナトリウムを０．５ｍｇ／ｃｍ^２含有するジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を得る。

【００２８】実施例４

(12) メチルパラベン	適量
(13) d-ソルビトール液	27
(14) カリミョウバン	0.12
(15) 尿素	1.0
(16) 亜硫酸ナトリウム	適量
(17) エデト酸ナトリウム	適量
(18) ハイビスワコー104R	0.2
(19) ポリアクリル酸ナトリウム	0.25
(20) カルボキシメチルアミロース	3
(21) 精製水	残量

(製法) 成分(1)に成分(2)、成分(3)を加えて加熱溶解して成分(4)、成分(5)、成分(6)、成分(7)を加え、室温まで冷却して油相を調製した。次に、成分(9)に成分(8)、成分(21)の適量を加えて加熱溶解し、室温まで冷却して水相を調製した。次に、油相を水相に添加しながら、ホモミキサー処理を行ない、必要ならば成分(21)の適量を加えて、ジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを調製した。次に、成分(21)の適量に成分(10)、成分(11)、成分(12)、成分(13)、成分(14)、成分(15)、成分(16)、成分(17)を加

えて加熱溶解し、これを、成分(21)の残部に、成分(18)、成分(19)、成分(20)を加えて攪拌溶解した中に加えて、さらに、あらかじめ調製したジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを加えて均一になるまで十分に混合する。得られた膏体を不織布上に1000g/m²展延し、シリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナーを添着し、所望の大きさに裁断する。これにより、ジクロフェナクナトリウムを1.5mg/cm²含有するジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を得る。

【0029】実施例5

(処方)

(1) ジクロフェナクナトリウム	2%
(2) フタル酸ジブチル	4.3
(3) クロタミトン	0.8
(4) イソステアリン酸	5.5
(5) 流動パラフィン	3.4
(6) BHT	適量
(7) l-メントール	0.09
(8) ポリオキシエチレン(55モル)ステアリン酸	0.15
(9) ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	0.2
(10) ポリエチレングリコール300	2
(11) アラビアゴム	0.8
(12) メチルパラベン	適量
(13) d-ソルビトール液	33
(14) 硝酸マグネシウム	0.12
(15) ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
(16) ハイビスワコー105R	0.3
(17) ポリアクリル酸ナトリウム	0.18
(18) カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.0
(19) カオリン	1.5
(20) 精製水	残量

(製法) 成分(1)に成分(2)、成分(3)を加えて加熱溶解して成分(4)、成分(5)、成分(6)、成分(7)を加え、室温まで冷却して油相を調製した。次に、成分(10)に成分(8)、成分(9)、成分(20)の適量を加えて加熱溶解し、室温まで冷却して水相を調製した。次に、油相を水相に添加しながら、ホモミキサー処理を行ない、必要ならば成分(20)の適量を加えて、ジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマル

ジョンを調製した。次に、成分(20)の適量に成分(11)、成分(12)、成分(13)、成分(14)、成分(15)、を加えて加熱溶解し、これを、成分(20)の残部に、成分(16)、成分(17)、成分(18)、成分(19)を加えて攪拌溶解した中に加えて、さらに、あらかじめ調製したジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを加えて均一になるまで十分に混合する。得られた膏体を不織布上に1000

g/m² 展延し、シリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナーを添着し、所望の大きさに裁断する。これにより、ジクロフェナクナトリウムを2mg/

(処方)

(1) ジクロフェナクナトリウム	1%
(2) ゼラチン	2.5
(3) ポリビニルピロリドンK-90	2
(4) アルミニウムグリシネート	1
(5) メチルパラベン	適量
(6) プロピルパラベン	適量
(7) D-ソルビトール液	35
(8) ポリアクリル酸ナトリウム	5
(9) カルボキシメチルセルロースナトリウム	2
(10) カオリン	5
(11) 1, 3-ブチレングリコール	25
(12) 精製水	適量

(製法) 成分(2)に成分(3)、成分(12)の適量を加えて加熱溶解し、これに成分(1)、成分(4)、成分(5)、成分(6)を加えて混合し、次に、成分(10)、成分(7)およびあらかじめ成分(11)に成分(8)、成分(9)を加えて混合分散しておいた混合物を加え十分に混合する。得られた膏体を不織布上に1000g/m²展延し、シリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナーを添着し、所望の大きさに裁断する。これにより、ジクロフェナクナトリウムを1mg/cm²含有するジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を得る。

【0031】

【実験例】薬物の放出性および経皮吸収性については、モルモットを用いたin vivo経皮吸収実験により確かめた。この試験では、ハートレー系雄性モルモット(体重300~400g)を10匹使用した。各群5匹とし、試料塗布前日に各動物の背部被毛を電気バリカンおよび電気カミソリにて剪毛して使用した。本発明に従った実施例1及び比較例1の貼付剤を、それぞれ5cm

cm²含有するジクロフェナクナトリウム含有外用貼付剤を得る。

【0030】比較例1

×6cmに裁断し、モルモット背部皮膚に貼り、経時的(30分、1、2、4、6、8時間)に採血を行なった。血漿中の薬物濃度は、常法により血液を処理した後、高速液体クロマトグラフ法により定量した。これらの試験結果を第1図に示す。尚、値は全て試料数5の平均値を示している。この結果から、本発明に係わるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤は、従来のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に較べて、明らかに薬物の放出性および経皮吸収性に優れることが見出された。

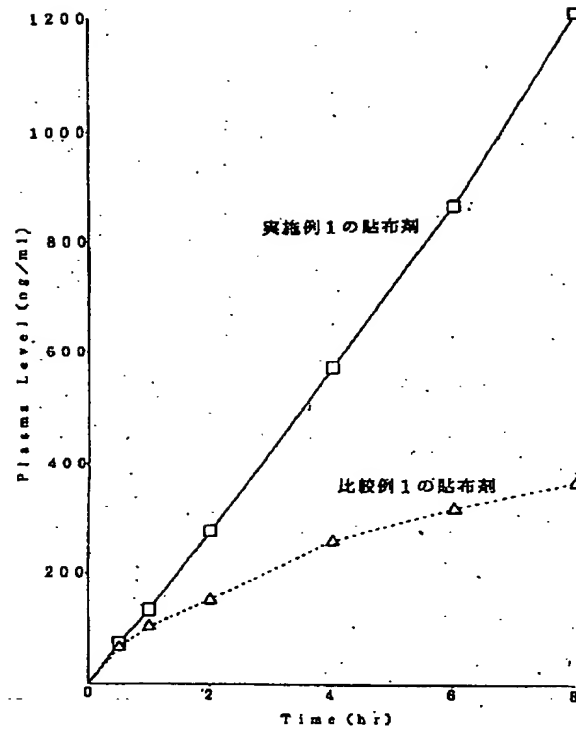
【0032】

【発明の効果】本発明に係わるジクロフェナクナトリウム含有貼付剤は、従来のジクロフェナクナトリウム含有貼付剤に比較してジクロフェナクナトリウムの放出性および経皮吸収性が著しく改善されたばかりでなく安定性も優れているという利点を有している。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1と比較例1の貼付剤の経時的経皮吸収性を示す図である。

【図 1】



フロントページの続き

(72) 発明者 鈴木 喬

神奈川県横浜市金沢区福浦 2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内

(72) 発明者 松任谷 優子

東京都港区芝浦 4-15-33 芝浦清水ビル
株式会社資生堂内